

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 c, 97/06

A 61 k, 27/00

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.:

12 o, 25

30 h, 2/36

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 2062 620

Aktenzeichen: P 20 62 620.4

Anmeldetag: 18. Dezember 1970

Offenlegungstag: 15. Juli 1971

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 19. Dezember 1969

33

Land: V. St. v. Amerika

31

Aktenzeichen: 886799

54

Bezeichnung: Optische Isomeren und Verfahren zu ihrer Spaltung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Bristol-Myers Co., New York, N. Y. (V. St. A.)

Vertreter: Reitstötter, J., Prof. Dipl.-Ing. Dipl.-Chem. Dr. phil. Dr. techn.;  
Bunte, W., Dr.-Ing.; Lösch, K. G., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.;  
Patentanwälte, 8000 München

72

Als Erfinder benannt: Hudyma, Thomas William, Dewitt; Holmes, Simon William,  
Chitenango; Hooper, Irving R., Fayetteville; N. Y. (V. St. A.)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 2062620

PATENTANWÄLTE  
PROF. DR. DR. J. REITSTÖTTER  
DR.-ING. WOLFRAM BUNTE  
DR. KARL GEORG LÜSCH

2062620

D - 8000 MÜNCHEN 13, HAUSERSTRASSE 22, FERNRUUF (0511) 37 65 83

München, 18. Oktober 1970  
M/11378

BRISTOL-MYERS COMPANY  
345 Park Avenue, New York, N.Y. 10022, V.St.A.

---

Optische Isomeren und Verfahren zu ihrer Spaltung

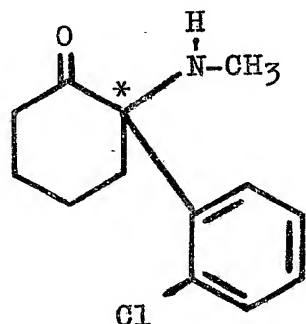
---

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Spaltung von racemischem 2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon, das optische Isomere des 2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons, das in Äthanol linksdrehend ist, und die nicht-toxischen, pharmazeutisch verträglichen Salze davon.

Gemäß der vorliegenden Erfindung wird racemisches 2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon (Ketamin) unter Verwendung von Weinsäure gespalten, wobei ein optisches Isomeres erzeugt wird, das als Base in Äthanol linksdrehend und als das Hydrochloridsalz in Wasser rechtsdrehend ist. Es wurde gefunden, daß dieses Isomere bei verschiedenen Tierarten sowie beim

Menschen verbesserte anästhetische und antikonvulsive Aktivität besitzt.

Racemisches 2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon (Ketamin) und sein Hydrochloridsalz und verwandte Verbindungen sind in der USA-Patentschrift 3 254 124 beschrieben. Ketamin hat die folgende Strukturformel:



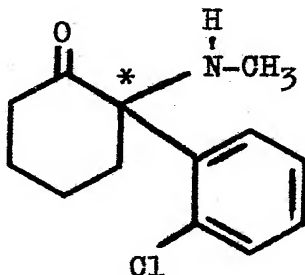
\* das so bezeichnete Kohlenstoffatom ist asymmetrisch.

Die Aktivitäten von Ketaminhydrochlorid auf das Zentralnervensystem und insbesondere seine anästhetische Aktivität bei verschiedenen Tierarten wurde beschrieben von D.A. McCarthy, G. Chen, D.H. Kaump und C. Ensor in J. New Drugs, 5, 21 (1965). Die gute analgetische und anästhetische Aktivität ist bei anfänglichen klinischen Untersuchungen bestätigt worden (vgl. E.F. Domino, P. Chodoff und G. Corssen, Clin. Pharmacol. Ther., 6, 279 (1965)). Der Hauptnachteil von Ketaminhydrochlorid als ein injizierbares Anästhetikum ist seine gelegentliche ungünstige psychische Wirkung. Diese zeigt sich darin, daß der Patient während des Erwachens aus der Narkose eine lebhafte Traumphase mit oder ohne psychomotorische Aktivität durchläuft, die sich in Konfusion und unvernünftigem Verhalten zeigt.

Die Aufspaltung von Ketamin ist bisher nicht beschrieben worden. Während im allgemeinen optische Isomere die gleichen

physikalisch-chemischen Eigenschaften (mit Ausnahme ihrer Drehung von planpolarisiertem Licht) haben, könnte erwartet werden, daß ihre biologischen Aktivitäten verschieden sind. Bei einem Racemat mit vielen Aktivitäten kann jedoch nicht die biologische Aktivität vorausgesagt werden, die den jeweiligen optischen Isomeren zukommt.

Erfindungsgemäß wird nunmehr ein Verfahren zur Spaltung von racemischem 2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon mit der Strukturformel:



worin \* ein asymmetrisches Kohlenstoffatom bedeutet, geschaffen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine enantiomorphe Form der Weinsäure zu einer Lösung des racemischen 2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons hinzufügt, um das Weinsäuresalz des 2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons zu bilden, und anschließend ein Isomeres des 2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons isoliert.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch das optische Isomere des 2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons.

festes,

Bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind/ im wesentlichen reines 2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon mit einem negativen  $[\alpha]_D^{25}$  größer als  $50^\circ$  bei einer Konzentration von 2,00 g/100 ml in Äthanol und festes, im wesentlichen reines 2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanonhydrochlorid mit einem positiven  $[\alpha]_D^{25}$  größer als  $91^\circ$  bei

einer Konzentration von 2,00 g/100 ml in Wasser.

Zu den pharmazeutisch verträglichen nicht-toxischen Salzen gehören die organischen und anorganischen Säureadditionssalze, beispielsweise die aus Säuren wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Sulfaminsäure, Weinsäure, Fumarsäure, Bromwasserstoffsäure, Glykolsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Phosphorsäure, Bernsteinsäure, Essigsäure, Salpetersäure und dergleichen hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und insbesondere das sehr wasserlösliche Hydrochlorid werden bei Tieren und insbesondere beim Menschen als wässrige Lösungen angewendet, die beispielsweise das Äquivalent von 5, 10 oder 50 mg der freien Base pro ml enthalten. Derartige Lösungen können auch einen Konservierungsstoff, beispielsweise 1:10 000 Benzethoniumchlorid, enthalten, können mit Natriumchlorid isotonisch gemacht und, wenn notwendig, auf einen leicht sauren pH, beispielsweise 3,5 bis 5,5, eingestellt werden.

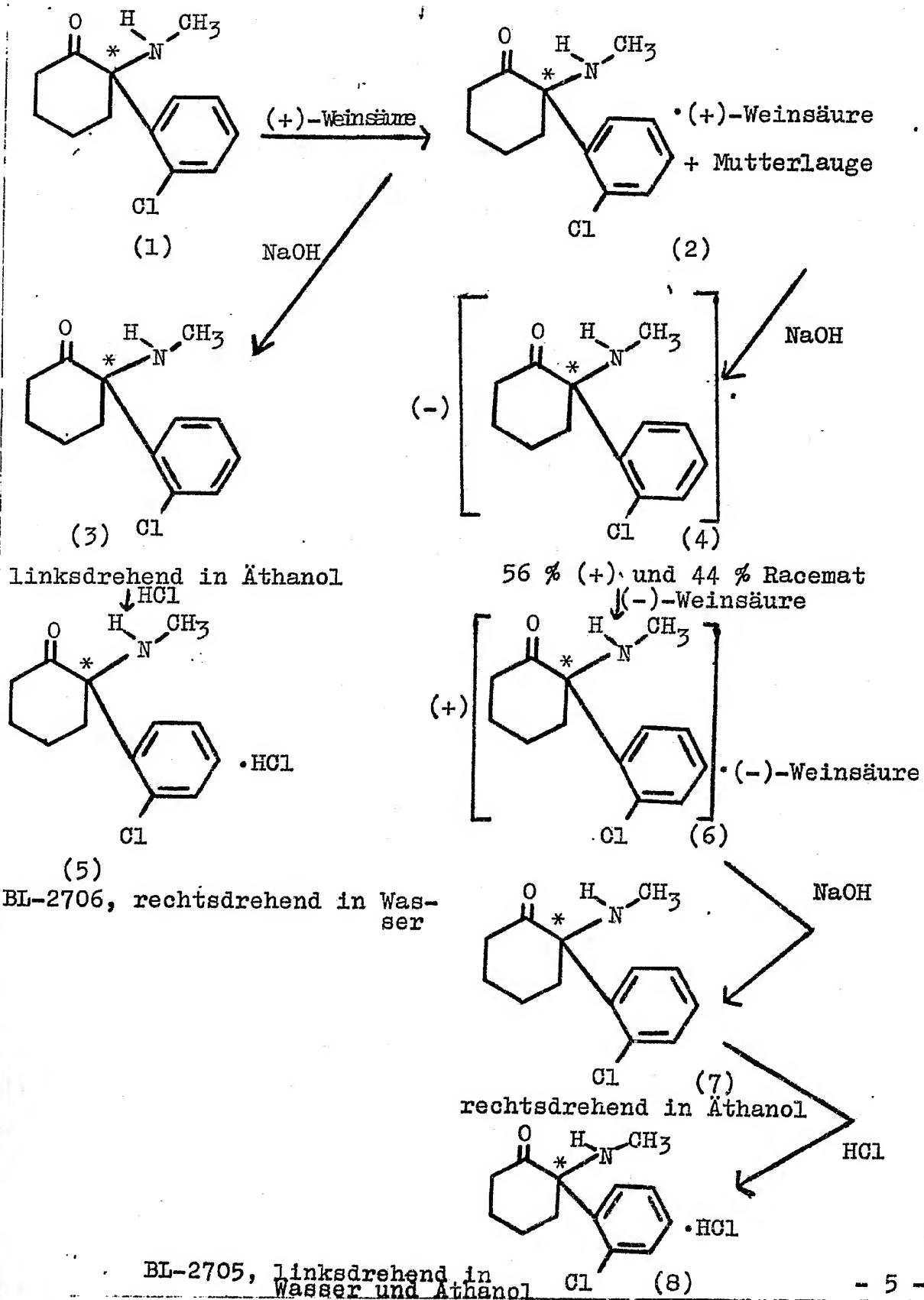
Zur Einleitung einer Operationsnarkose für eine kurze Zeitspanne wie 5 bis 25 Minuten wird eine intravenöse Dosis von etwa 1 bis 2 mg/kg oder eine intramuskuläre Dosis von etwa 5 bis 15 mg/kg verwendet. Wenn eine längere Wirkung erwünscht ist, einschließlich von Zeitspannen von 6 Stunden oder mehr, können zusätzliche Anteile verabreicht werden, um die Narkose aufrechtzuerhalten.

M/11378

5

Ketamin wird folgendermaßen gespalten:

2062620



109829/1824

ORIGINAL INSPECTED

M/11378

Die Behandlung von Ketamin (1) mit (+)-Weinsäure ergibt das (+)-Weinsäuresalz des (-)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons (2). Die Zersetzung dieses diastereoisomeren Salzes (2) mit Natriumhydroxyd ergibt die freie Base (3), die in ihr Hydrochloridsalz BL-2706 (5) für Tests umgewandelt wird.

In ähnlicher Weise wird BL-2705 (8) aus Mutterlaugen durch Bildung eines diastereoisomeren Salzes mit (-)-Weinsäure isoliert. Alternativ kann erwartet werden, daß die Behandlung von Ketamin mit (-)-Weinsäure zur bevorzugten Kristallisation des (-)-Weinsäuresalzes des (+)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons (6) führt.

Bei der Umwandlung in ihre jeweiligen Hydrochloride ändert sich der Rotationssinn der freien Basen (3) und (7). Deshalb sollen die Präfixe (+) und (-) nur mit dem vollen Namen verwendet werden, um Konfusion zu vermeiden.

Vorläufige pharmakologische Ergebnisse zeigen, daß BL-2706 bei verschiedenen Tests unter Verwendung von verschiedenen Tierarten das stärker wirksame optisch Isomere ist. Dies macht das Verfahren insofern besonders interessant als das stärker wirkende Isomere unter Verwendung eines leicht erhältlichen Spaltungsmittels (natürlicher Weinsäure) isoliert werden kann, das selbst ein nicht-toxischer, pharmazeutisch verträglicher Stoff ist. Es kann somit in einem im wesentlichen einstufigen Verfahren das stärker wirksame Isomere im Ketamin in geeigneter Form isoliert werden.

Die Leichtigkeit, mit der die Spaltung von Ketamin erreicht werden kann, ist außerordentlich überraschend, wenn man die bisherigen erfolglosen Versuche hinsichtlich dieser Spaltung

in Betracht zieht, bei denen die folgenden Spaltungsmittel verwendet worden sind:

- (1) 1- $\alpha$ -Bromkampfer- $\pi$ -sulfonsäure,
- (2) d-Kampfersäure,
- (3) d-10-Kampfersulfonsäure,
- (4) (+)-5-Cyclohexyl-1-indancarbonsäure,
- (5) 1-Mandelsäure,
- (6) 1-Äpfelsäure,
- (7) 1-2-Pyrrolidon-5-carbonsäure,
- (8) 1-Chininsäure,
- (9) (2R:3R)-2'-Bromweinanilinsäure,
- (10) (2R:3R)-4'-Bromweinanilinsäure-monohydrat,
- (11) (2R:3R)-2'-Chlorweinanilinsäure,
- (12) (2R:3R)-2'-Nitroweinanilinsäure,
- (13) (2R:3R)-2',4',6'-Tribromweinanilinsäure und
- (14) (2R:3R)-2',4',6'-Trichlorweinanilinsäure.

Pharmakologische Ergebnisse:

Einige detaillierte pharmakologische Vergleiche der anästhetischen und antikonvulsiven Aktivitäten von (+)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon-hydrochlorid (Ketamin-HCl), (+)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon-hydrochlorid (BL-2706) und (-)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon-hydrochlorid (BL-2705) bei mehreren Tierarten sind nachfolgend angegeben.

Nachfolgend werden bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung beschrieben. Die angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Temperaturen sind in °C gemessen.



B e i s p i e l 1(+)-Weinsäuresalz des (-)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons (2)

10,3 g (0,0686 Mol) (+)-Weinsäure werden zu einer Lösung von 16,3 g (0,0686 Mol) racemischem 2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon in 200 ml Aceton gegeben. Die Mischung wird zum Sieden erhitzt und dann beim Siedepunkt durch Zugabe von 13 ml Wasser geklärt. Die heiße Lösung wird teilweise abgekühlt und dann mit dem (+)-Weinsäuresalz des (-)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons beimpft (die Keimkristalle werden aus einem kleinen Vorversuch erhalten). Die Mischung wird langsam abkühlen gelassen und dann bei 25°C 17,5 Stunden lang stehen gelassen. Die farblosen Nadeln werden gesammelt und mit kaltem Aceton gewaschen, wobei sich 19,68 g einer Mischung von Salzen mit einem F = 89 bis 95°C ergeben. Zweimaliges Umkristallisieren aus Acetonitril ergibt 10,4 g des (+)-Weinsäuresalzes des (-)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons mit einem F = 140 bis 142°C.

Das Aceton-Wasser und die ersten Acetonitrilmutterlaugen werden für die eventuelle Isolierung von (+)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon zurückbehalten.

B e i s p i e l 2(-)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon (3)

10,4 g (+)-Weinsäuresalz des (-)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons werden zwischen 150 ml Diäthyläther und 120 ml 0,5n Natriumhydroxyd verteilt. Die ätherische Schicht wird mit 60 ml Wasser und anschließend mit 60 ml mit Natriumchlorid gesättigtem Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die ätherische Lösung wird zur Trockne eingeeengt,

wobei 6,15 g (-)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon mit einem Schmelzpunkt von 109 bis 118,5°C mit vorherigem Schrumpfen und einem  $[\alpha]_D^{25} = -50,30^\circ$  (c = 2,00, Äthanol) erhalten werden. Umkristallisieren aus Cyclohexan ergibt 5,16 g lange farblose Nadeln mit einem F = 120 bis 122°C,  $[\alpha]_D^{25} = -56,35^\circ$  (c = 2,00, Äthanol).

### B e i s p i e l    3

(+)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon-hydrochlorid  
BL-2705 (5)

21,0 ml 1,0n Chlorwasserstoffsäure (0,021 Mol) werden zu einer Mischung von 4,93 g (0,0208 Mol) (-)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon und 21 ml Wasser gegeben. Die Mischung wird 2 Minuten lang auf einem Dampfbad bis zur nahezu vollständigen Auflösung erhitzt. Der warmen Mischung werden 40 ml Äthanol zugesetzt und die sich ergebende Lösung wird zur Trockne eingeengt, wobei (+)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon-hydrochlorid in Form farbloser Kristalle mit einem F = 265 bis 266,5°C (Zers.) und einem  $[\alpha]_D^{25} = +91,88^\circ$  (c = 2,00, Wasser) zurückbleibt. Umkristallisieren aus Äthanol ergibt 4,15 g farblose Nadeln mit einem F = 259 bis 261°C (Zers.) und einem  $[\alpha]_D^{25} = +92,48^\circ$  (c = 2,00, Wasser).

Analyse  $C_{13}H_{16}ClNO \cdot HCl$  :

	C	H	Cl	N
berechnet:	56,95	6,25	25,86	5,11
gefunden :	56,70	6,47	26,00	5,10

B e i s p i e l 4

(-)-Weinsäuresalz von (+)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylamino-cyclohexanon (6)

Das Aceton-Wasser und die ersten Acetonitrilmutterlaugen aus Beispiel 1 werden vereinigt und zur Trockne eingengt, wobei 15,6 g eines farblosen Schaumes zurückbleiben. Der Schaum wird zwischen 250 ml Diäthyläther und 200 ml 0,5nNatriumhydroxyd verteilt. Die ätherische Schicht wird mit 100 ml Wasser und dann mit 100 ml mit Natriumchlorid gesättigtem Wasser gewaschen. Die ätherische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat wird zur Trockne eingengt, wobei 8,7 g einer teilweise gespaltenen Mischung von Basen mit einem  $F = 91$  bis  $170^{\circ}\text{C}$  zurückbleibt, worin  $(+)-2-(o\text{-Chlorphenyl})-2\text{-methylaminocyclohexanon}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +31,88^{\circ}$  ( $c = 2,00$ , Äthanol) angereichert ist.

5,5 g (0,0367 Mol) (-)-Weinsäure werden zu einer Lösung von 8,7 g (0,0367 Mol) dieser teilweise gespaltenen Mischung in 100 ml Aceton gegeben. Die Mischung wird zum Sieden erhitzt und dann beim Siedepunkt durch Zugabe von 65 ml Wasser geklärt. Die Lösung wird langsam abkühlen gelassen und dann bei  $25^{\circ}\text{C}$  21 Stunden lang aufbewahrt. Die farblosen Kristalle werden gesammelt, mit kaltem Aceton gewaschen und getrocknet, wobei sich 12,43 g des (-)-Weinsäuresalzes des  $(+)-2-(o\text{-Chlorphenyl})-2\text{-methylaminocyclohexanons}$  mit einem  $F = 143$  bis  $148^{\circ}\text{C}$  bei teilweisem Schmelzen bei  $96^{\circ}\text{C}$  ergeben. Umkristallisieren aus Acetonitril ergibt 10,06 g farblose Kristalle mit einem  $F = 144$  bis  $148^{\circ}\text{C}$ .

Beispiel 5(+)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon (7)

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 2 werden 10,06 g (-)-Weinsäuresalz des (+)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons ( $F = 144$  bis  $148^{\circ}\text{C}$ ) mit wässrigem Natriumhydroxyd zersetzt und die freie Base wird in Äther extrahiert. Bei Entfernung des Äthers ergeben sich 5,82 g (+)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon mit einem  $F = 119$  bis  $122^{\circ}\text{C}$  und einem  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +56,5^{\circ}$  ( $c = 2,00$ , Äthanol). Umkristallisieren aus Cyclohexan ergibt 5,42 g lange farblose Nadeln mit einem  $F = 120$  bis  $122^{\circ}\text{C}$  und einem  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +56,78^{\circ}$  ( $c = 2,00$ , Äthanol).

Beispiel 6(-)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon-hydrochlorid BL2705 (8)

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 3 werden 5,21 g (+)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon mit 1 Äquivalent wässriger Chlorwasserstoffsäure behandelt, wobei sich (-)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon-hydrochlorid mit einem  $F = 265$  bis  $266^{\circ}\text{C}$  (Zers.) und einem  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -92,18^{\circ}$  ( $c = 2,00$ , Wasser)\*. Umkristallisieren aus Äthanol ergibt 4,43 g farblose Nadeln mit einem  $F = 259$  bis  $261^{\circ}\text{C}$  (Zers.) und einem  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -91,88^{\circ}$  ( $c = 2,00$ , Wasser).

/\* ergeben

Analyse  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO} \cdot \text{HCl}$  :

	C	H	Cl	N
berechnet:	56,95	6,25	25,86	5,11
gefunden :	56,80	6,35	25,60	5,17

Pharmakologische Untersuchungen

Bei verschiedenen Tierarten werden einige Vergleiche zwischen dem Racemat des 2-(o-Chlorphenyl)-2-(methyldamino)-cyclohexanonhydrochlorids (Ketamin), seines rechtsdrehenden Isomeren (BL-2706) und seines linksdrehenden Isomeren (BL-2705) durchgeführt.

Die Untersuchung hat hauptsächlich den Zweck, zu bestimmen, ob zwischen den beiden optischen Isomeren eine Trennung der bei Ketamin beobachteten Aktivitäten auftritt.

Materialien

Alle angegebenen Dosen beziehen sich auf das Hydrochloridsalz und nicht auf die freie Base. Die Isomeren BL-2705 und BL-2706 werden als das feste Hydrochlorid herangezogen und es werden unmittelbar vor der Anwendung Lösungen in Salzlösung hergestellt.\* Der Zweckmäßigkeit halber ist in den nachstehenden Tabellen das in Wasser rechtsdrehende Hydrochlorid als BL-2706 bezeichnet, während das weniger stark wirksame in Wasser linksdrehende Isomere des Ketamin-hydrochlorids als BL-2705 bezeichnet wird.

Die akuten Toxizitäten der drei Verbindungen werden bei Mäusen unter Anwendung von verschiedenen Verabreichungswegen bestimmt. Die Werte der LD<sub>50</sub> werden unter Verwendung der Methode von Weil und von Gruppen von vier Tieren bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle I zusammengestellt.

/\* Alle drei Verbindungen waren in Wasser frei löslich.

T a b e l l e ILD<sub>50</sub>, mg/kg

<u>Weg</u>	<u>Ketamin HCl</u>	<u>BL-2705</u>	<u>BL-2706</u>
oral	539	625	559
intraperi- toneal	213	263	236
intravenös	68	68	54

Diese Toxizitäten werden wegen der kleinen Zahl der verwendeten Tiere nicht als deutlich verschieden betrachtet.

Antikonvulsive Untersuchungen

Bei Mäusen werden zwei Untersuchungen durchgeführt. In der ersten Untersuchung wird die ED<sub>50</sub> für jede Droge in Hinblick auf Schutz gegen tonische Streckmuskelskonvulsionen bestimmt, die durch maximalen Elektroschock induziert werden. Der Elektroschock wird mit 8 mA erzeugt und dauert 0,5 Sekunden und wird durch Kornea-Elektroden appliziert. Die Tiere werden 5 Minuten nach intravenöser Dosierung geschockt. Es werden 10 Tiere pro Gruppe verwendet und die Werte der ED<sub>50</sub> werden durch ein log-probit-Diagramm bestimmt. Die Werte der ED<sub>50</sub> für die drei Verbindungen mit ihren normalen Fehlern sind folgende:

Ketamin-HCl:  $2,85 \pm 0,37$  mg/kg; BL-2705:  $4,6 \pm 0,74$  mg/kg;  
BL-2706:  $2,25 \pm 0,43$  mg/kg.

Bei der zweiten Untersuchung wird der zur Erzeugung einer tonischen Streckung der hinteren Gliedmaßen von 50 % von Tieren, die mit verschiedenen intravenösen Dosen der drei Verbindungen vorbehandelt worden sind, erforderliche Strom bestimmt. Der Elektroschock hat eine Dauer von 0,5 Sekunden

und wird in der oben beschriebenen Weise angewendet. Es werden Gruppen von 10 Mäusen verwendet und die Dosis wird intravenös 5 Minuten vor dem Schock zugeführt. Der Wert des "tonischen Stroms<sub>50</sub>" wird durch ein log-probit-Diagramm bestimmt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle II zusammengestellt. Bei dieser Untersuchung wird auch Natriumdiphenylhydantoin mit eingeschlossen, um zu zeigen, daß die mit Ketamin erhaltenen Kurven für antikonvulsive Mittel typisch sind. Das Diphenylhydantoin wird intraperitoneal 30 Minuten vor dem Schock verabreicht. Es wird festgestellt, daß es bei Ketamin-HCl und BL-2706 eine kritische Dosis gibt, oberhalb der die antikonvulsiven Eigenschaften der Verbindungen ausgeprägt zunehmen. Das Gleiche ist auch bei Diphenylhydantoin der Fall. Bei der Verbindung BL-2705 tritt jedoch diese ausgeprägte Zunahme nicht auf und Dosen höher als 20 mg/kg intravenös können in Hinblick auf die Toxizität nicht verwendet werden. Es wurde gefunden, daß die Vordosiszeit von 5 Minuten kritisch ist, da sich gezeigt hat, daß die antikonvulsive Aktivität abnimmt, wenn die Tiere länger belassen werden.

T a b e l l e II

Der erforderliche Strom (mA) zur Erzeugung einer  
50 %igen tonischen Streckung nach Verabreichung  
verschiedener Drogen und Dosierungen

Droge/Dosis mg/kg	0	5	7,5	10	15	20	30
Ketamin-HCl iv	6,4 ± 0,29	9,3 ± 0,72	-	34,4 ± 4,8	106 ± 14	-	-
BL-2705 iv	6,4 ± 0,29	8,0 ± 0,52	-	12,6 ± 1,4	-	19,4 ± 4,7	-
BL-2706 iv	6,4 ± 0,29	10,8 ± 0,59	12,5 ± 1,8	116 ± 15	-	-	-
Diphenylhydantoin ip-	6,4 ± 0,29	7,0 ± 0,45	-	7,2 ± 0,54	-	26,0 ± 4,3	150 ± 27



Hypnotische Wirkung bei Ratten

Es wird bei allen drei Verbindungen die intraperitoneale Dosis bestimmt, die bei 50 % der Ratten einen Verlust des Aufrichtungsreflexes hervorruft. Der Aufrichtungsreflex wird als verloren betrachtet, wenn eine Ratte für mehr als 10 Sekunden auf ihrem Rücken verbleibt. Die intraperitonealen  $HD_{50}$ -Werte sind folgende:

Ketamin-HCl: 50,4 mg/kg; BL-2705: 76,1 mg/kg;

BL-2706: <40 mg/kg (unzulängliche Zuführung). Im Gegensatz zu größeren Versuchstieren erzeugen alle drei Verbindungen bei Ratten ein allgemeines Verhaltensprofil, das dem ähnlicher ist, welches sich mit klassischen Anästhetika ergibt, insofern als die Tiere bei geringem Muskeltonus sehr entspannt sind.

Anästhetische Wirkung bei Katzen

Es werden drei Untersuchungen durchgeführt. In der ersten Untersuchung wird mit drei Katzen ein Überkreuzversuch an aufeinanderfolgenden Tagen unter Verwendung einer Dosis von 10 mg/kg im von jeder Dosis durchgeführt. Es werden drei Zeiten aufgezeichnet: Die Zeit von der Injektion bis zum Verlust des Aufrichtungsreflexes (Induktion), die Zeit vom Verlust bis zur Rückkehr des Aufrichtungsreflexes (Anästhesie) und die Zeit von der Rückkehr des Aufrichtungsreflexes bis zu dem Zeitpunkt, an dem das Tier auf allen vier Füßen steht (Erholung). Die Ergebnisse dieses Versuches sind in Tabelle III zusammengestellt.

T a b e l l e    III

Überkreuzversuch mit drei Katzen unter Verwendung einer Dosis von 10 mg/kg im. Die Zeitspannen der verschiedenen Stufen sind in Minuten angegeben

Katze Nr.	<u>Ketamin-HCl</u>		
	Induktion	Anästhesie	Erholung
472	3	50	8
476	9	24	36
481	2	32	10
Mittelwert	5	35	18

Katze Nr.	<u>BL-2705</u>		
	Induktion	Anästhesie	Erholung
472	7	10	5
476	0*	0	0
481	0**	0	14
Mittelwert	2	3	6

Katze Nr.	<u>BL-2706</u>		
	Induktion	Anästhesie	Erholung
472	5	37	15
476	4	29	40
481	4	32	10
Mittelwert	4	33	22

\* Wenn diese Katze das Produkt BL-2705 erhält, so zeigt sie 45 Minuten lang extreme Ataxie, bleibt jedoch stehen.

\*\* Diese Katze konnte nach dem Empfang von BL-2705 nicht stehen, war jedoch niemals anästhetisiert.

In einer zweiten Untersuchung, bei der es sich nicht um eine Überkreuzuntersuchung handelt, wird jede Droge in einer Dosis von 10 mg/kg iv in die Kopfwene von vier Katzen verabreicht. Bei diesem Experiment war die Induktion unmittelbar und es werden nur zwei Stufen aufgezeichnet: Die Zeit von der Injektion bis zur Rückkehr des Aufrichtungsreflexes (Anästhesie) und die Zeit von der Rückkehr des Aufrichtungsreflexes bis zu dem Zeitpunkt, an dem das Tier auf allen vier Füßen steht (Erholung). Die Ergebnisse dieses Versuches sind in Tabelle IV zusammengestellt.

T a b e l l e    I V

Untersuchung von Ketamin und Isomeren bei Katzen mit 10 mg/kg iv. Die Zeitspannen sind in Minuten angegeben

Experiment	<u>Ketamin-HCl</u>		<u>BL-2705</u>		<u>BL-2706</u>	
	Anästh.	Erholung	Anästh.	Erholung	Anästh.	Erholung
1	25	15	12	4	26	15
2	12	13	10	7	15	14
3	26	21	9	10	15	6
4	6	17	8	13	20	27
Mittelwert	17	16	10	8	19	15

In einer dritten Untersuchung werden 6 Katzen (3 Männchen und 3 Weibchen) in einem Überkreuzversuch verwendet und es werden zwischen den Dosen 4 Tage verstreichen gelassen. Es wird eine Dosis von 20 mg/kg iv jeder Verbindung verwendet. Es werden drei Stufen aufgezeichnet: Zeit von der Injektion bis zu dem Zeitpunkt, an dem der Kopf vom Boden gehoben wird (Anästhesie 1), Zeit vom Heben des Kopfes bis zu dem Zeitpunkt, an dem die Katze ihre Schultern hebt (Anästhesie 2) und Zeit vom Heben

der Schulter bis zu dem Zeitpunkt, an dem die Katze auf allen vier Füßen steht (Erholung). Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle V zusammengestellt.

T a b e l l e V

Überkreuzuntersuchung mit Ketamin und Isomeren bei Katzen mit 20 mg/kg iv. Die Zeitspannen sind in Minuten angegeben

Katze Nr.	Anästh. 1	<u>Ketamin-HCl</u>		Erholung
		Anästh. 2		
471	20	26		26
472	30	42		37
476	14	14		20
481	26	50		36
479	37	69		6
482	32*	52		16
Mittelwert	26	42		23

Katze Nr.	Anästh. 1	<u>BL-2705</u>		Erholung
		Anästh. 2		
471	0	10		18
472	0	10		23
476	4	9		18
481	0	0		15
479	11	21		10
482	15	18		4
Mittelwert	5	11		15

Katze Nr.	Anästh. 1	<u>BL-2706</u>		Erholung
		Anästh. 2		
471	32	40		25
472	40	45		45
476	29	34		55
481	37	69		8
479	50	58		56
482	32	45		43
Mittelwert	37	48		39

- \* Katze Nr. 482 hat bei der Verabreichung von Ketamin Atemhemmung und wird 2 Minuten lang künstlich beatmet.

Bei allen Katzen wird Salivation beobachtet, wobei das Ausmaß gut mit der Dauer der Anästhesie zu korrelieren scheint. Es wird immer beträchtlicher Muskeltonus beobachtet, am meisten bei den Vorderbeinen. Die Katzen haben eine ähnliche Körperhaltung, wie sie nach Gehirnexstirpation beobachtet wird. Analgesie wird nur beobachtet, wenn Anästhesie auftritt. Alle untersuchten Reflexe sind durchgehend vorhanden, mit Ausnahme der Pupillenkonstriktion bei starkem Licht. Es wird immer extreme Mydriasis beobachtet.

#### Anästhetische Wirkung bei Affen

Die Wirkung der drei Verbindungen wird bei Totenkopffäffchen (*Saimiri sciureus*) untersucht. Die Affen werden als anästhetisiert betrachtet, wenn sie auf ihre Seiten gelegt werden können. Die Erholungsstufe wird als der Zeitpunkt angenommen, von dem das Tier sich auf seine Brust herumwälzt, bis es entweder steht oder sich in niedergeduckter Stellung bewegt.

Bei einer Dosis von 10 mg/kg im erzeugt keine der Verbindungen Anästhesie (Verlust des Aufrichtungsreflexes). Die Affen, die Ketamin oder BL-2706 erhalten, haben, werden extrem ataktisch, während diejenigen Affen, die BL-2705 erhalten haben, etwas ataktisch werden.

Bei einer Dosis von 20 mg/kg im bei vier Affen erzeugt BL-2705 keine Anästhesie, jedoch wird in allen Fällen eine beträchtliche Ataxie beobachtet. Die Wirkungen von Ketamin und BL-2706 bei einer Dosis von 20 mg/kg im in einer Überkreuzuntersuchung mit 8 Affen sind in Tabelle VI angegeben.

T a b e l l e VI

Ketamin und BL-2706, 20 mg/kg im (intramus-  
kulär) bei Affen

Ketamin-HCl

Affe Nr.	Induktion	Anästhesie	Erholung
25	2,5	17,5	7,5
26	3	14	10,5
40	2,5	27,5	1,5
44	2	6	2
51	3,5	26	1
39	7,5	4	4,5
45	5,5	4,5	11
48	3	6,5	2,5
Mittelwert	3,5	13	5

BL-2706

Affe Nr.	Induktion	Anästhesie	Erholung
25	4	28	2,5
26	3,5	24,5	3,5
40	2,5	39,5	2
44	1,5	8,5	16,5
51	2,5	25,5	2,5
39	3	14	7
45	4,5	14	6,5
48	1,5	14	7,5
Mittelwert	3	21	6

Der Unterschied zwischen der mittleren Zeitdauer der Anästhesie mit BL-2706 und Ketamin ist bedeutend bei  $p = 0,1$ .

Bei manchen Affen, die Ketamin oder BL-2706 mit einer Dosis von 20 mg/kg im. erhalten, wird Salivation beobachtet.

Das anästhetische Potential von Ketamin ist bei Versuchstieren schwierig zu bewerten, da es nicht das klassische Bild er-

zeugt, das bei üblichen Anästhetika beobachtet wird. Jedoch ist bei allen durchgeführten Versuchen BL-2705 weniger aktiv als Ketamin, während BL-2706 aktiver ist als das Racemat.

Die Ergebnisse der Untersuchungen mit Katzen und Affen lassen ersichtlich werden, daß BL-2706 eine beständigere Reaktion hervorrufen kann als Ketamin. In keiner der durchgeführten Untersuchungen wird Analgesie ohne Anästhesie beobachtet. Alle drei Verbindungen ergeben nach intravenöser oder intramuskulärer Verabreichung eine außerordentlich glatte Induktion der Anästhesie.

Eine Dosis von 10 mg/kg Ketamin oder BL-2706 bei Katzen scheint nach intramuskulärer Verabreichung aktiver zu sein als nach intravenöser Verabreichung. Zur Erklärung dieses Phänomens kann kein anderer Grund angegeben werden als die Tatsache, daß die Droge nach intravenöser Verabreichung der Leber und der Niere für Stoffwechsel oder Ausscheidung schneller zugeführt wird.

Die Erholungsphase aus der Anästhesie ist bei allen Verbindungen ähnlich und in ihrer relativen Dauer gibt es keine bedeutenden Unterschiede.

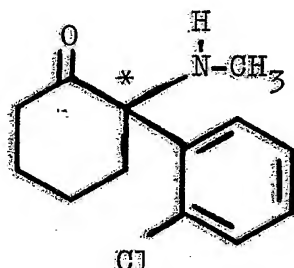
Eines der Hauptprobleme mit Ketamin beim Menschen ist ein Auftreten von Halluzinationen während der Erholung, wobei naturgemäß keine Möglichkeit besteht, dies bei Versuchstieren festzustellen. Man kann jedoch die Hypothese aufstellen, daß daran das weniger aktive Isomere des Ketamins (BL-2705) schuld ist, das nur unvollkommen auf Rezeptoren im CNS paßt, was zu Störungen der geistigen Funktion führen kann. Dies kann nur beim Menschen untersucht werden.

Es ergibt sich der Schluß, daß hinsichtlich der qualitativen Aktivität zwischen den optischen Isomeren von Ketamin keine Trennung vorliegt, jedoch liegt eine Trennung bzw. ein Unterschied bei der Wirksamkeit vor. Das rechtsdrehende Isomere (BL-2706) ist beträchtlich wirksamer als das linksdrehende Isomere (BL-2705) und etwas wirksamer als die racemische Mischung, wie bei Tieren in der oben beschriebenen Weise festgestellt wurde. Das rechtsdrehende Isomere BL2706 kann beim Menschen eine klarere und vorhersagbarere Anästhesie als Ketamin erzeugen.



P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verfahren zur Spaltung von racemischem 2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon der Formel



worin \* ein asymmetrisches Kohlenstoffatom bezeichnet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine enantiomorphe Form der Weinsäure zu einer Lösung des racemischen 2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons hinzufügt, wobei das Weinsäuresalz des 2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons gebildet wird, und anschließend ein Isomeres des 2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons isoliert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (+)-Weinsäure zu einer Lösung des racemischen 2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons hinzufügt, wobei das (+)-Weinsäuresalz des (-)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons gebildet wird, und anschließend das optische Isomere des 2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons isoliert.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man das (+)-Weinsäuresalz des (-)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons zersetzt, wobei das optische Isomere (-)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon, das in Äthanol linksdrehend ist, erhalten wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Zersetzung in Gegenwart eines stark alkalischen Materials durchführt.
5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß man dem (-)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon Chlorwasserstoffsäure zusetzt, wobei das Hydrochloridsalz gebildet wird, das in Wasser rechtsdrehend ist.
6. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß man das anfänglich in Aceton-Wasser gebildete (+)-Weinsäuresalz des (-)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons in Aceton wäscht und dann vor der Isolierung des optischen Isomeren der Umkristallisation aus Acetonitril unterwirft.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die sich bei dem Waschvorgang mit Aceton und beim Umkristallisieren ergebenden Mutterlaugen mit einem stark alkalischen Material behandelt, wobei eine partiell gespaltene Mischung von Basen erhalten wird, worin (+)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon angereichert ist.
8. Verfahren nach Anspruch 4 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß das stark alkalische Material Natriumhydroxyd ist.
9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man (-)-Weinsäure zu der partiell gespaltene Mischung hinzufügt, wobei das (-)-Weinsäuresalz des (+)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons gebildet wird, das nach Zersetzung (+)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon ergibt, welches in Äthanol rechtsdrehend ist.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man dem (+)-2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon Chlor-

wasserstoffsäure zusetzt, wobei das Hydrochloridsalz gebildet wird, das in Wasser und Äthanol linksdrehend ist.

11. Optisches Isomeres des 2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons.
12. Verbindung gemäß Anspruch 11 in Form der in Äthanol linksdrehenden freien Base.
13. Nicht-toxische, pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindung gemäß Anspruch 11, welche in Wasser rechtsdrehend ist.
14. Die Verbindung gemäß Anspruch 11 als festes, im wesentlichen reines 2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon mit einem negativen  $[\alpha]_D^{25}$  größer als  $50^\circ$  bei einer Konzentration von 2,00 g/100 cm<sup>3</sup> in Äthanol.
15. Hydrochloridsalz der Verbindung gemäß Anspruch 14.
16. Die Verbindung gemäß Anspruch 11 als festes, im wesentlichen reines 2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon-hydrochlorid mit einem positiven  $[\alpha]_D^{25}$  größer als  $91^\circ$  bei einer Konzentration von 2,0 g/100 cm<sup>3</sup> in Wasser.
17. Verbindung gemäß Anspruch 11 in Form der in Äthanol rechtsdrehenden freien Base.
18. Nicht-toxische, pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindung gemäß Anspruch 11, die in Wasser linksdrehend ist.
19. Optisch aktives Isomeres des 2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanons, isoliert mittels eines Verfahrens gemäß Anspruch 1 bis 10.